



Espacenet

Bibliographic data: JP 2002504084 (A)

Transdermal therapeutic system with small application-area thickness and great flexibility, and production process

Publication date: 2002-02-05

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- international: **A61K9/70**; (IPC1-7): A61K9/70
- European: **A61K9/70E2**

Application number: JP19970533991T 19970312

Priority number(s): DE19961011684 19960325; DE19971008674 19970304; WO1997EP01252 19970312

Also published as:

- [JP 4086317 \(B2\)](#)
- [US 6165499 \(A\)](#)
- [SK 130298 \(A3\)](#)
- [PT 889723 \(E\)](#)
- [PL 329196 \(A1\)](#)
- [more](#)

Abstract not available for JP 2002504084 (A)

Abstract of corresponding document: US 6165499 (A)

PCT No. PCT/EP97/01252 Sec. 371 Date Apr. 26, 1999 Sec. 102(e) Date Apr. 26, 1999 PCT Filed Mar. 12, 1997 PCT Pub. No. WO97/35564 PCT Pub. Date Oct. 2, 1997A transdermal therapeutic system for the release of active substances to a substrate is characterized by the structure of the system comprising a substrate (1) provided with a separating layer (2), a film layer (3) comprising the active substance, and a protective layer (4) provided with a nonstick finish, the separating layer (2) consisting of a material whose bond to the film layer (3) may be abolished. By means of printing methods, such systems having small application thickness and high flexibility can be manufactured, it being possible to provide a substrate that has been rendered adhesive as an alternative to the substrate/separating layer-complex. A printing method limiting the active substance-containing region to the application site reduces disposal problems.

Last updated: 26.04.2011 Worldwide Database 5.7.23.1; 93p

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2002-504084
(P2002-504084A)

(43) 公表日 平成14年2月5日 (2002.2.5)

| | | | |
|---------------------------|-------|--------------|--------------|
| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | データベース* (参考) |
| A 6 1 K 9/70 | 4 0 1 | A 6 1 K 9/70 | 4 0 1 |

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 26 頁)

| | |
|---------------|-----------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願平9-533991 |
| (86) (22) 出願日 | 平成9年3月12日 (1997.3.12) |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成10年9月24日 (1998.9.24) |
| (86) 国際出願番号 | P C T / E P 9 7 / 0 1 2 5 2 |
| (87) 国際公開番号 | W O 9 7 / 3 5 5 6 4 |
| (87) 国際公開日 | 平成9年10月2日 (1997.10.2) |
| (31) 優先権主張番号 | 1 9 6 1 1 6 8 4 . 8 |
| (32) 優先日 | 平成8年3月25日 (1996.3.25) |
| (33) 優先権主張国 | ドイツ (D E) |
| (31) 優先権主張番号 | 1 9 7 0 8 6 7 4 . 8 |
| (32) 優先日 | 平成9年3月4日 (1997.3.4) |
| (33) 優先権主張国 | ドイツ (D E) |

| | |
|----------|---|
| (71) 出願人 | エルティエス ローマン テラピー—ズ ステーメー アーゲー ドイツ、デー 56626 アンダーナッハ、 ローマンシュトラッセ 2 |
| (72) 発明者 | フォン クラインゾルゲン、ラインハルド ドイツ、デー 56170 ベンドルフ、ベン ツェンハーゲン 14 |
| (72) 発明者 | フォン クラインゾルゲン、ブリッタ ドイツ、デー 56170 ベンドルフ、ベン ツェンハーゲン 14 |
| (74) 代理人 | 弁理士 池内 寛幸 (外2名) |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 塗布領域の厚さが薄く柔軟性が高い経皮治療システムおよびその製造方法

(57) 【要約】

基体に活性物質を放出する経皮治療システムは、そのシステムの組成が分離層 (2) を備えた基体 (1)、活性物質含有薄膜層 (3)、およびリリースコートされた保護層 (4) であり、前記分離層 (2) が前記薄膜層 (3) に対するその結合力を解除できる材料から成ることを特徴とする。そのようなシステムは、小さな厚みと大きな柔軟性をもたらす印刷技術によって製造することができ、前記基体／分離層複合体はリリースコートされた基体に置き換えてもよい。この処理問題は、塗布領域に対する活性物質含有領域を制限する印刷方法によって、塗布面積を減少させることができる。

【特許請求の範囲】

1. 基体に活性物質を放出する経皮治療システムであり、そのシステムの構造が分離層(2)を備えた基体(1)、活性物質含有薄膜層(3)、および非粘着仕上げが施された保護層(4)から成り、前記分離層(2)が前記薄膜層(3)に対するその結合力を解除できる材料からなることを特徴とする経皮治療システム。
2. 前記薄膜(3)が一つまたは複数の印刷手順によって前記基体(1)上に形成されることを特徴とする請求項1に記載の経皮治療システム。
3. 前記分離層(2)が水溶性薄膜形成物質を含むことを特徴とする請求項1に記載の経皮治療システム。
4. 前記分離層(2)が脂溶性薄膜形成物質を含むことを特徴とする請求項1に記載の経皮治療システム。
5. 前記分離層(2)が水溶性かつ脂溶性の薄膜形成物質を含むことを特徴とする請求項1に記載の経皮治療システム。
6. 前記分離層(2)が40℃以上に温度を上げることによって液化できる物質であることを特徴とする請求項1に記載の経皮治療システム。
7. 前記分離層(2)が1～50μm、好ましくは5～20μmの層厚を有することを特徴とする請求項3から6に記載の経皮治療システム。
8. 前記基体(1)が多孔性材料、好ましくは紙からなることを特徴とする請求項1に記載の経皮治療システム。
9. 前記基体(1)が20～200μm、好ましくは100～150μmの層厚を有することを特徴とする請求項1または8に記載の経皮治療システム。
10. 前記活性物質含有薄膜(3)が積層体を示すことを特徴とする請求項1に記載の経皮治療システム。
11. 個々の層が面積、層厚、および組成のパラメーターのうち少なくとも一つに関して異なり、また少なくとも一つの層が少なくとも一つの活性物質を含むことを特徴とする請求項10に記載の経皮治療システム。
12. 前記薄膜層中の活性物質が互いに離れた領域に導入されていることを特徴

とする請求項 11 に記載の経皮治療システム。

13. 前記活性物質含有薄膜層(3)が前記保護層側において自己粘着性であることを特徴とする請求項 1 に記載の経皮治療システム。

14. 前記薄膜層(3)が一つまたは複数の薄膜形成ポリマーを含むことを特徴とする請求項 1 に記載の経皮治療システム。

15. 前記薄膜層(3)が5~50 μ m、好ましくは5~20 μ mの層厚を有することを特徴とする請求項 1 に記載の経皮治療システム。

16. 前記薄膜層(3)が基体(1)上に間隔をおいた切片として分布することを特徴とする請求項 1 に記載の経皮治療システム。

17. 活性物質を皮膚に放出するための、塗布厚が小さくかつ柔軟性が高い平らな形状またはシート状のシステムの製造方法であり、一つ以上の印刷方法工程を特徴とする製造方法。

18. 最初の印刷工程がその面積に関する前記経皮治療システム(TTS)の大きさを決定することを特徴とする請求項 17 に記載の方法。

19. 前記システムの大きさがその後の印刷工程の一つによって決定されることを特徴とする請求項 17 に記載の方法。

20. 前記システムの大きさを決定する印刷工程が、粘着性にされているか、または可溶性または液化できる分離層が備えられた基体上において、部分的または全面的に実施されることを特徴とする請求項 17 に記載の方法。

21. 前記印刷媒体が完成されたTTSの裏当て層を形成することを特徴とする請求項 17 に記載の方法。

22. 前記印刷媒体が皮膚と接触する自己粘着性マトリクス層の形成に適していることを特徴とする請求項 17 に記載の方法。

23. 前記印刷媒体が一つ以上の活性物質を含むことを特徴とする請求項 17 に記載の方法。

24. 前記TTSの裏当て層として形成された印刷層が、マーキング、表示または彩色の目的で印刷されることを特徴とする請求項 17 に記載の方法。

25. 前記TTSの裏当て層として形成された印刷層が、粘着性にされ、かつそ

の粘着性が前記の印刷された基体の粘着性よりもきわだっていない支持膜を備えることを特徴とする請求項 17 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

・塗布領域の厚さが薄く柔軟性が高い経皮治療システムおよびその製造方法

本発明は、塗布厚さが薄く、かつ柔軟性の高さに優れた、人体または動物の皮膚に活性物質を制御して放出する経皮治療システムおよびその製造に適した方法に関する。

人体または動物の皮膚に活性物質を制御して放出するシステムが知られており、中でも、いわゆる経皮治療システム (Transdermal Therapeutic Systems) (TTS) または「経皮放出システム」 (Transdermal Delivery Systems) (TDS) として知られている。

その構造および活性物質放出のタイプによって、いわゆる袋型またはリザーバ型システム、およびマトリクス型システムとが区別される。前者の場合では、これらのシステムは活性物質を含む平らな袋からなる。その一方の側は活性および不活性成分に対して不透過性であり、また反対側は半透過性で、皮膚に粘着するように粘着剤で被覆された制御膜として形成される。その複雑な構造のため、そのシステムの製造には高価なコストが要求される。何故なら、個々の成分は別々に製造した後、一つのシステムを形成するように結合しなければならないからである。更に、そのシステムの厚さは着け心地を損なう。また、袋型のシステムはいわゆる「ドラッグ・ダンピング」の危険を有する。すなわち、例えば、膜または袋が物理的に破壊された結果、かなりの量の活性物質が突然に皮膚に放出されることである。EP 0 285 563号明細書は、エストロゲン類およびゲスタゲン類を組み合わせ適用するための、そのような経皮治療システムを記載している。

US-PS 4 624 665号明細書は、マイクロカプセルに封入した形態の活性物質をリザーバ内に含むシステムを記載している。そのリザーバは裏当て層と膜の間に埋め込まれている。そのシステムの端部には感圧粘着剤が施されている。このシステムの構造および製造工程は非常に複雑である。何故なら、その活性物質は、マイクロカプセルに封入して均質に分散させた後、裏当て層と膜の間に埋め込まなくてはならないからである。更に、そのシステムは粘着性の端部を有し、保護層で被覆されていなければならない。

マトリクス型システムは通常、活性物質と助剤に対して不透過性でかつ皮膚に接しない裏当て層と、活性物質が分布された粘着層とからなっている。その粘着層を保護する目的のため、そのシステムは、使用前に除去することが必要な防粘着性に仕上げた保護層を備えている。DE-OS 20 06 969号明細書は、避妊薬物質が粘着性成分または粘着膜に包含された、そのようなシステムを記載している。この公報は、その粘着膜がアクリル酸塩であってもよいことを開示している。

ラベルと同様に、マトリクス型システムには、非粘着保護層の上に配置された自己粘着性積層体から型が打ち抜かれている欠点がある。その保護層上のスタンプは、完成されたTTSを製造する更なる工程において分断される。活性物質を含有する粘着層および裏当て層からなる、個々の打ち抜かれた切片の間の領域は、活性物質を含む廃棄物として処分される。DE 39 39 376号明細書、DE 29 08 432号明細書、およびEP 0 400 078 B1号明細書は、そのような廃棄を避ける解決法を提供する例を示している。

その製造方法と塗布の種類から生じるシステムの厚さは、既知のマトリクス型システムの欠点である。この厚さはシステムの柔軟性に影響し、よってその着け心地に影響する。一方で、厚さが減少すると、システムの着け心地は向上する。

更に、代替の投与量、活性物質濃度、または活性物質や特別な活性物質の組み合わせが異なり、時間または位置を変化させて別々の活性物質を望ましい形で適用する様々な化学的システム組成を提供することが、同時にしでも順次にしても不可能であることから、既知のマトリクス型システムには限界がある。

本発明は、上記の欠点および難点を克服し、厚さの削減によって着け心地の向上を含める非常に良好な柔軟性を有し、また、複数の分離可能な「単式用量」システムから成る、いわゆる「複式用量」ユニットの製造を可能にする経皮治療マトリクスシステムを提供することを目的とする。これらは、活性物質／活性物質の濃度／システムの面積／システムの厚さ／システムの化学組成といったパラメーターの種類に関して異なっても良く、したがって、「複式用量」ユニットによって、同時にまたは順次に代替の用量を提供することが可能である。

活性物質を基体に放出する装置において、この目的は請求項1に記載された特

徴に基づく形態によって本発明により達成される。

このような理由により、本発明はその厚さの小ささによる良好な柔軟性のために着け心地が向上したシステムを提供することによって、その目的の要求を満たしている。更に、本発明に基づくシステムの製造技術は、分離できる「単式用量」システムから成る、いわゆる「複式用量」ユニットを製造することを可能にしている。「複式用量」ユニットにおけるこれらの「単式用量」システムは同一でも異なっているとしてもよく、その相違を生じるパラメーターには以下のようなものがある。

- ・ 活性物質の種類
- ・ システム当たりの活性物質濃度
- ・ システムの面積
- ・ システムの厚さ；および
- ・ システムの化学組成

したがって、「複式用量」放出ユニットは、同時にまたは順次に代替の用量を提供することを可能にする。また、本発明の「複式用量」ユニットは、活性物質自体または活性物質の組み合わせが異なり、異なる時間に別々の活性物質を特定の望ましい形で適用することを可能にする「単式用量」システムであっても良い。

本発明のシステムは既知のシステムに対して低価格の代替品を提供する。

最も驚くべきことに、いわゆる「デカルコマニア」＝「デカール」または「タトゥ」の原則が、経皮治療における活性物質の担体または塗布システムとして、特に適していることが分かった。以前は「芸術的な」皮膚染色に関して用いられた「タトゥ」という用語は、装飾目的での「デカルコマニア」の使用として文献において適合されている。

「デカール」とは、例えば、セラミック産業において知られた装飾目的のための「転写絵」である。それは、溶媒可溶性の分離層を備え、その上にラッカー層を有する紙の基体からなる。その紙は、そのラッカー層をせっ器に結合させる前またはその間に溶媒で湿らされ、その結果分離層が溶解する。するとラッカー層

は紙担体から押し出され、装飾されるべき基体上に配置される。その複合体は焼き付けによって強化してもよい。

活性物質の経皮的使用のためのデカールは、以下のような構造を持つことが有利である：

紙、織物、不織布、または、例えば重合体膜などの溶媒に対して浸透性の重合体層のいずれかから成る基体上に可溶性分離層を塗布する。この積層体を2つの個々の層に区別することは、塗布中に成分が基体に到達することを防ぐ障壁層によって維持されても良い。

可溶性分離層を備えた毛管作用を有する不溶性基体は必須である。前記基体の厚さは20～200 μ m、好ましくは50～120 μ mであり、また好ましい形態によると60～90 μ mの範囲である。前記分離層の厚さは5～50 μ m、好ましくは20～40 μ mである。前記基体に結合された前記分離層には、活性成分含有薄膜層が備えられている。これは異なる個々の層を有する積層体であってても良い。例えば、前記分離層に面する積層体層は活性物質を含まなくても良い。より良好に皮膚に接触させるため、前記分離層に接しない積層体層は粘着性であってもよい。ポリマーの主成分に関して、その積層体の個々の層は同じでも異なっても良い。

「複式用量」ユニットにおいて、分離層を備えた基体には、活性物質含有薄膜層の平らな島状領域が複数印刷されている。適当な印刷方法には、必要な重量均一性で活性物質含有薄膜層を塗布することを可能にする、当業者に既知のいかなる印刷方法、噴霧方法、またはノズル塗布方法も含まれる。

活性物質含有薄膜層は、1つまたは複数の個々の印刷工程で塗布されても良い。多色印刷と同様に、最初の印刷物の部分的な領域のみを印刷しても良い。

本発明の実施態様においては、その薄膜層をスクリーン印刷によって塗布することが有利であることが分かった。このようにすると、「多色印刷」と同様に、その組成、層の厚さ、および活性物質（異なる色素）が異なる、大きさの異なる島状の活性物質含有薄膜層領域を一つの担体部に塗布することが可能である。

本発明のシステムは、その非常に薄い厚さと最適な柔軟性のため、従来のシステムとは対照的に、例えば、耳の部位、生殖器部位、または足指の爪と手指の爪

の上などの体の難しい部位においてさえ、耐久的な塗布に好適である。装飾が可能のため、衣服で被われていない体の表面にもそのシステムを着けることが可能である。

その薄膜層が更なる感圧粘着層を有しない特別な実施態様では、分離層と反対側の薄膜層の領域が塗布時に自己粘着性を発揮する。これは、その分離層が溶解した時にその薄膜層領域も湿らされ、皮膚に対する結合の形成を可能にする一方でその薄膜層の皮膚に面しない側では溶媒の揮発後に失われるような粘着性が、その重合体薄膜層の膨潤した領域に得られることから達成される。前記薄膜層の厚さは $5 \sim 50 \mu\text{m}$ 、好ましくは $5 \sim 30 \mu\text{m}$ 、特別な実施態様では $10 \sim 25 \mu\text{m}$ の範囲である。

前記薄膜層、またはその薄膜層の個々の領域、またはその薄膜層の島状領域の全表面は、抗粘着仕上げが施された保護層で被われている。「複式用量」システムにおいて通常の基体上の薄膜層領域が島状である実施態様の場合は、部分的な領域を全体のシステムから引きはがすことによって「単式用量」として取り除くことができるように、保護層と基体は「島」の間の領域で目打ちされていてもよい。前記保護層の厚さは $50 \sim 100 \mu\text{m}$ の範囲である。

塗布の目的のため、そのシステムの保護層を除去し、基体が塗布部位に面しないように、基体を備えた薄膜層を塗布部位に塗布すると、それは溶媒で湿らされる。好ましい実施様態では、溶媒として水が用いられる。担体の毛管作用の性質によって、この場合水溶性にされている分離層にその水が到達する。可溶化または溶解状態においてその分離層は薄膜層に対する結合力を失い、そのため、薄膜層を塗布部位に残したまま基体を薄膜層から剥ぎ取ることができる。

前記分離層が水溶性の場合、それは例えば糖類または多糖類、ポリヒドロキシアルコール、ポリビニルピロリドン、またはポリエチレングリコールやゼラチン等の他の水溶性ポリマーなどの化学的性質を有する。

前記分離層が脂溶性である場合は、それはトリグリセリドまたはワックスの化学的性質を有する。この場合の特別な実施態様によると、前記分離層は、熱の影響によって液化して、それにより前記薄膜層に対する結合力を失うようになっていてもよい。

前記薄膜層は薄膜形成ポリマー類から成っていても良い。好適な薄膜形成ポリマーには、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、40:60の割合のビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体、エチルセルロース、アクリル酸エステル共重合体類、およびトリメチルアンモニウムアクリル酸メチルを有するメタクリル酸エステル共重合体類、ジメチルアミノメタクリル酸と中性メタクリル酸エステル類の共重合体類、セラック、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸とメタクリル酸エステル類のポリマー類、70:30の割合のアクリル酸エチル-メタクリル酸メチルエステル共重合体、50:50の割合のメタクリル酸-アクリル酸メチル共重合体、ゼラチン、ポリ酢酸ビニール、メタクリル酸塩、アクリル酸塩分散体、ポリエーテル-ポリアミドブロック共重合体、ポリエチレン-メチル-メタクリル酸塩ブロック共重合体、ポリウレタン類、ポリエステルブロック共重合体、ポリイソブチレン-スチレン-スチレン共重合体類、スチレン-ブタジエン-スチレン-イソブレン共重合体類、エチレン-酢酸ビニル共重合体類、ポリアミド、ニトロセルロース、更にラッカーまたは当業者に既知の薄膜形成物が含まれる。必然的に、薄膜が必要とする柔軟性の要求に従い、これらの薄膜形成物には軟化剤が添加される。

積層体の形態において、この薄膜層の塗布部位に面する層は、下記の成分により感圧粘着性になっていても良い。この意味における成分には、例えば、アクリル酸塩類、ポリイソブチレン、ポリウレタン類、シリコン類等を主成分とする粘着剤などの、当業者に既知であり、かつまた包帯および貼り布の形態で傷の化粧用に使われる、いかなる従来の粘着剤も含まれる。

紙またはシリコン樹脂で被覆されたポリマーからなる保護層は、様々なデザイン技術の当業者に既知である。それは、粘着剤に適合させたシリコン処理を施した粘着保護層または「リリースライナー(release liner)」として、専門の取引によって入手できる。

本システムに打ち抜かれたミシン目は、本システムの別の変更態様を示す。したがって、複数の同じまたは異なる用量および作用期間を備えたユニットを得ることが可能である。これは、一つまたは複数の薬剤またはその組み合わせが、一

定の期間にわたって一定の用量強度にて投与される場合において、特に有効である。その基体は、スクリーン印刷によって、間隔をあけた領域の形で、同じまたは異なる薬剤および／または薬剤の組み合わせによって印刷されてもよい。

これは、例えばエストラジオールやゲスタゲン類などを用いた周期的ホルモン療法において望ましい。

本発明において、「活性物質」という用語は、それを含む一般的な装置の構成要素から拡散することが可能であって、それにより意図した効果を生じる化学的要素、有機および無機化合物として解釈される。人間および獣医学は植物への使用と共に本発明の装置の適用において特に重要な分野である。

放出される活性物質は、局所性皮膚病の皮膚治療、皮内および経皮的な病気の治療、傷の治療、または化粧の下準備における皮膚の保護に作用することが望ましい。特別な実施態様において、その薄膜層は、外へ向かって、すなわち皮膚から離れた側の方向に放出される高揮発性活性物質の担体として利用できる。これらには、より広い意味では活性物質の性質を有する香油などの香味物質（嗅覚物質）も含まれる。

局所麻酔薬、局所抗生物質、防腐薬、抗真菌剤、抗ヒスタミン薬、および止痒薬；角質溶解剤および腐食薬；ウイルス抑止剤、疥癬治療薬、ステロイド類、また同様に、にきび、乾癬、光線性皮膚病、または前癌状態の治療のための種々の物質が、局所皮膚病の皮膚治療に用いられている。皮内的経路によって適用できる活性物質には、例えばステロイドおよび非ステロイド抗リウマチ薬、局所麻酔薬、血流を刺激する物質、または血管疾患を治療するための血管保護剤および血管収縮剤、また同様に皮下脂肪組織でのプロセスに影響する活性物質が含まれる。経皮的に適用できる活性物質には、例えば鎮痛薬、抗不整脈薬、麻酔薬およびその拮抗薬、神経弛緩薬、ホルモンまたはホルモン同効薬、抗うつ薬、精神安定薬、睡眠薬、精神刺激薬、抗パーキンソン薬、節遮断薬、交感神経刺激薬、アルファ交感神経遮断薬、ベータ交感神経遮断薬、抗交感神経緊張薬、抗喘息薬、抗催吐薬、食欲抑制剤、利尿薬、または体重減量のための活性物質等が含まれる。本発明のシステムの厚みが小さいことから、非常に低い濃度においてすでにその作用を発達させている活性物質が好ましい。

これらの好ましい活性物質の例は、エストラジオール、エストリオール、プロゲステロン、ノルエチステロン、ノルエチンドロン、レボノルゲストレルおよびそれらの誘導体、また同様に、二酢酸エチノジオール、ノルゲスタメート (norgestamate)、ゲスタゲン類、デソゲストレル (desogestrel)、デメゲストロン (demegestrone)、プロメゲストロン (promegestrone)、テストステロン、ヒドロコルチゾン類およびそれらの誘導体等のステロイド類；硝酸アミル、ニトログリセリン、二硝酸イソソルバイド (isosorbide dinitrate) 等のニトロ化合物；ニコチン、クロルフェニラミン、テルフェナジン、およびトリプロリジン等のアミン化合物；ピロキシカム (piroxicam) 等のオキシカム (oxicam) 誘導体；チオムカーゼ等のムコポリサッカラーゼ類 (mucopolysaccharases)；ブプレノルフィン、モルヒネ、フェンタニー、およびそれらの塩類、誘導体または同族体、ナロキソン、コデイン、ジヒドロエルゴタミン、リゼルグ酸誘導体、ピゾチリン (pizotiline)、サルブタモール、テルブタリン等のオビオイド物質；例えばミソプロストール (misoprostol) およびエンプロスチール (enprostil)、オメプラゾール、イミプラミン等の P G A, P G B, P G E および P G F 系などのプロスタグランジン類；メトクロプラミン類 (metoclopramines) およびスコポラミンなどのベンズアミド類；E G F, T G F, P D G F 等のペプチド類および成長因子；ソマトスタチン；クロニジン；ニフェジピン、ニトレンジピン (nitrendipine)、バラパミル、ジルチアゼム、エフェドリン、プロパノロール (propanolol)、メトプロロール (metoprolol)、スピロノラクトン等のジヒドロピリジン類；ヒドロクロロチアジドおよびフルナリジン (flunarizine) 等のチアジド類などである。

酵素、防腐薬、殺菌薬、および抗生物質等の収斂性の活性物質および傷を清潔にする物質；疼痛軽減剤および麻酔活性物質、また同様に、顆粒化の刺激、血管新生の誘導、または上皮化の促進して傷の治癒を促進する活性物質が傷の治療に用いられる。

経皮的使用に関する好ましい実施態様において、薄膜層は、閉経後のホルモン代用または骨多孔症の治療のために経皮的適用において使用される、ステロイドホルモン、好ましくは単独または他の薬剤と組み合わせたエストラジオールを含む。

他方では、エストラジオールを放出する装置は、傷の治療のために、例えば脚の潰瘍などの長期の傷に適用してもよい。

本発明の装置の別の好ましい実施態様において、薄膜層は、エキスまたはチンキなどの植物性調合薬を含んでいる。これらは、局所的皮膚病の治療については、例えば、オーク樹皮のエキス、クルミのエキス、アルニカのチンキ、マンサクのエキス、ヘラオオバコ（*Helianthus scaber*）のエキス、パンジーのエキス、タイムまたはセージのエキスなどが用いられる。また、損傷または負傷した皮膚の治療については、例えば、セントジョンの草（*St. John's wort*）のチンキ、コーンフラワー（*corn flower*）のチンキ、カミルレの花のエキス、またはキンセンカの花のチンキなどが用いられる。また、疲弊および損傷した皮膚の保護については、例えば、シラカンバの葉のエキス、イラクサのエキス、コールドフット（*coldfoot*）のエキス、コンフリーのチンキ、トクサのエキス、または真性アロエのエキスなどが用いられる。

植物性調合薬は、病気の皮内的治療のために薄膜層から放出させても良い。例えば、静脈疾患の場合はセイヨウトチノキおよびナギイカダのエキス、あるいは挫傷、捻挫、または出血の場合にはアルニカ、キンセンカ、およびトウガラシのエキスおよびチンキが用いられる。本発明のシステムにおける植物性調合剤は経皮的療法に用いられてもよい。例えば、老人病の場合にはニンジン（*carrot*）のエキス；過度興奮、睡眠障害、およびストレスの場合には、カノコソウのチンキ、鎮静効果を生じるセイヨウヤマハッカおよびホップのエキス；刺激効果を得るためにはコーラノキおよび茶のエキス；あるいは、循環系を安定させるためにはサンザシのエキスが用いられる。

活性物質または活性物質エキス自体が薄膜形成の性質を有する特別な場合においては、薄膜層は単に活性物質またはそれに相当するエキスから成る。

ある好ましい実施態様によると、本発明のシステムの薄膜層はタバコ粉末エキスから成る。そのような装置は、タバコ、紙巻きタバコ、または同様のタバコ製品の代替物として喫煙者によって使用されることが可能である。また、このシステムは、薄膜を形成する植物性および動物性エキスと共に用いることにも適しており、ここでは、その総数を網羅的に挙げることはしない。

別の特別の実施態様は、本発明のシステムを麻酔薬、精神作用薬、およびアルツハイマー病および老人性痴呆症の治療用の薬剤の担体として使用することもできる。これらの非常に強力な薬剤は、数日間の着け心地の良さと廃棄物を出さない製造を確保するシステムを必要とする。これらの要件は、活性物質含有薄膜層をスクリーン印刷することおよびシステムの柔軟性と層厚によって満たされる。

本発明によれば、個々の薄膜層切片は、スクリーン印刷によって色、文字、数字、日付、記号、絵文字等の形態でしるしをつけることも可能である。

必然的に、薄膜層を可溶性染料または色素によって染色する可能性もある。更に、そのシステムは完全に透明であっても良い。

本発明のシステムは以下のように製造することができる。

デンプンカオリンを更にてん料として含み、硫酸アルミニウムを含まないパルプ紙料から製造された150gの紙(100~200g/m²)をのり付け溶液と共に外面的に広げ、乾燥させる。最も外側の紙層の孔のみが覆われるように被覆を実施する。

そのようにして処理した紙担体の上に、ポリビニルアルコールの溶液をコーティングバーまたはグラビアロールによって塗布した後、乾燥する。そのようにして得られた紙は、分離層(ポリビニルアルコール)を備え、また更なる使用のためにロールの形態で存在しており、スクリーン印刷方法に基づいて行われる以下の印刷方法の基体として利用できる。そのシステムのデザインによって、異なる数の印刷工程およびステンシルが必要である。図2に示された例は、本発明を限定することを意図していない。最初に、商業的な色彩を用いたスクリーン印刷によってシステムの名称を基体上に印刷する。

その後、塗布後に外側になる活性物質含有薄膜層の第1層を印刷する。一例では、乾燥後に5μmの薄膜を形成する、活性成分を含まないポリアクリル酸塩分散体(ポリアクリレートディスパーション30パーセントPh.Eu.(Polyacrylate Dispersion 30 per Cent Ph.Eu.))を10%のクエン酸アセチルトリイソブチルと共に用いて印刷を行っている。スクリーン印刷のステンシルは、最終的なシステムの面積がこの印刷手順によって定義されるようなサイズにされている。そして、活性物質含有層を印刷する。これはポリアクリル酸塩層の全表面の上で直

接行われる。この印刷媒体の組成の例を以下に記載する（単位：重量部）。

| | | |
|----|----------------------------------|-----|
| a) | エストラジオール | 4 |
| | N, N-ジエチル-m-トルアミド | 4 |
| | アセトン | 50 |
| | ユードラジット E 30 D (Eudragit E 30 D) | 40 |
| | プラストイド E 35 (Plastoid E 35) | 10 |
| b) | ブプレノルフィン | 10 |
| | イソプロピルラノレート (isopropyl lanolate) | 10 |
| | プラストイド E 35 | 65 |
| c) | エストラジオール | 4 |
| | ポリアクリレートディスパーション | |
| | 30 パーセント (Ph.Eu.) | 100 |
| | クエン酸トリエチル | 4 |
| | プロピレングリコール | 4 |
| | アセトン | 10 |
| | ポリビニルピロリドン | 4 |
| | レシチン | 1 |
| | エタノール | 20 |

実施例 c) においては、プラストイド E 35 によって 5 μ m の層が更に印刷される。プラストイドおよびユードラジットはレーム社(Rhôm GmbH)の商標名

である。

印刷後、最後の層に保護層を備える。

以下、図面を参照して本発明の詳細、特徴、および利点をより詳細に説明する。

図 1：3つの「単式用量」システムを有する「複式用量」ユニットの断面図である。

図 2：製造装置の概略を示す。

図 3：本発明の経皮的システムの断面図である。

図4：別の経皮的組み合わせシステムの断面図を示す。

図中の番号は、以下の意味を有する。

- 図1：
- | | |
|-----|------|
| 1 | 基体 |
| 1 b | 障壁層 |
| 2 | 分離層 |
| 3 | 薄膜層 |
| 3 a | 粘着層 |
| 4 a | 非粘着層 |
| 4 | 保護層 |
| 5 | ミシン目 |

- 図2：
- | | |
|-----|----------------------|
| 1 | 基体 |
| 2 | 分離層 |
| 3 | 前記基体に面しない薄膜層積層体の非粘着層 |
| 3 a | 薄膜層積層体の活性物質含有層 |
| 3 b | 薄膜層積層体の粘着層 |
| 4 | 保護層 |

印刷工程によって作られた薄膜層（3）の上に、スクリーン印刷（b）により（a）において薄膜層（3 a）を基体（1）上に塗布し、（c）において乾燥する。再びスクリーン印刷によって、（d）において薄膜層（3 b）を塗布し、（e）において乾燥する。（f）において保護層（4）を積層する。（g）において完成したシステムを形成するための切断を行う。

- 図3：
- | | |
|--------------------------|---------------|
| 1 | 基体 |
| 2 | 分離層 |
| 3 a | 活性物質を含有しない粘着層 |
| 3 b | 活性物質を含有しない薄膜層 |
| 3 | 活性物質含有薄膜層 |
| 4 | 保護層 |
| $3 a + 3 b + 3 =$ 薄膜層積層体 | |

- 図 4 :
- 1 基体
 - 2 分離層
 - 3 c 絵の表示
 - 3 d 活性物質含有薄膜層 活性物質 1
 - 3 e 活性物質含有薄膜層 活性物質 2
 - 4 保護層
- $3c + 3d + 3e =$ 薄膜層積層体

当然ながら、活性物質層、特に、プロセス工学に関して、および薄層と柔軟なシステムを得るために特に有用な狭い外形を有する層の製造は、基体が除去できるように塗布後溶解または液化される分離層を備えた基体から始まって製造される経皮治療システムに限定されない。

むしろ、一つまたは複数の印刷工程を用いることによって、皮膚に活性物質を放出するための平らな形状またはシート状のシステムを得ることが可能である。その面積に関するシステムのサイズは、最初の印刷工程によって決定できる。あるいは、そのシステムの大きさはその後の印刷工程の一つによって決定することも可能である。そのシステムの大きさを決定する印刷工程は、非粘着性の仕上げが施された基体の上に、部分的または全表面上に行うことができる。

少なくとも、仕上げられた TTS の裏当て層、および／または皮膚に接触する自己粘着性マトリックス層が印刷の媒質から形成されれば、それは有益である。後者の場合は、一つまたは複数の活性物質を含んでいても良い。TTS の裏当て層を印刷層として形成するならば、それを商標または名称を印刷するための情報担体として使用すること、および／または、彩色して印刷することが可能である。印刷層として形成される裏当て層には、粘着仕上げが施された支持膜またはシートが備えられていても良い。その粘着性は、印刷基体のそれよりも小さい。これは、本発明が、専ら一つまたは複数の印刷方法を基礎とするシステムに基づく、人体または動物の皮膚に活性物質を制御して放出するシステムを含むことを意味する。

最も驚くべきことに、粘着性にされた基体を織物または不織布の代わりに印刷すれば、特に十分に柔軟な層厚を得るために、例えば像または文字が印刷された

Tシャツなどの印刷方法も経皮治療システムの製造に適當であることが分かった。例えば、レトラセット (Letraset) (登録商標) などの、背文字すりうつし文字の製造に用いられる印刷方法も、完全なTTSの製造に変換することができる。

その基体の厚さは、分離層を備えた基体の厚さと同様に、 $20 \sim 200 \mu\text{m}$ 、好ましくは $50 \sim 120 \mu\text{m}$ 、および特に好ましい形態では $60 \sim 90 \mu\text{m}$ の範囲であり、例えばシリコン化された層によって粘着性にされる。皮膚に対する結合力を向上させるため、基体に隣接または接触する印刷媒体の層は粘着性にしても良い。活性成分含有薄膜層は、一つまたは複数の個々の印刷工程において塗布されても良く、また、多色刷り印刷と同様に、前の印刷物の一部分の領域を印刷することも可能である。ここでも、好適な印刷方法は、活性物質含有薄膜層を均一に塗布し、同時に、必要な重量均一性を維持することが可能な当業者に既知の全ての方法である。印刷されるべき個々の印刷層の個々のダイ層は、それらのポリマーを主成分とする本体に関して同じまたは異なっているても良い。その薄膜層をスクリーン印刷によって塗布することが有利であることが分かった。このようにして、「多色印刷」の場合と同様に、その組成、層厚、および活性物質（異なる色素）において異なる、異なる大きさの数個の島状の活性物質含有薄膜層の領域を基体上に得ることが可能である。

前記薄膜層の厚さは $5 \sim 50 \mu\text{m}$ 、好ましくは $5 \sim 30 \mu\text{m}$ の範囲であり、また特別な実施態様では $10 \sim 25 \mu\text{m}$ の範囲であり、また、その層はゴムのような軟度を有する。

塗布の目的のため、本システムの基体を除去し、残ったシステムを塗布部位に塗布する。好適な印刷媒体には、上記の薄膜形成ポリマーおよび物質が含まれる。

この薄膜層は積層体の形態であり、かつ塗布部位に面する層に含まれた下記の成分によって感圧粘着性にされていても良い。これに関する好適な成分は、例えば、アクリル酸塩類、ポリイソブチレン類、シリコン類等を主成分とする粘着剤等の、包帯および貼り布の形態で傷の治療にも使用される全ての当業者に既知の市販の粘着剤である。

ここでも、「活性物質」という用語は上記と同様の意味を持つ。また、基体お

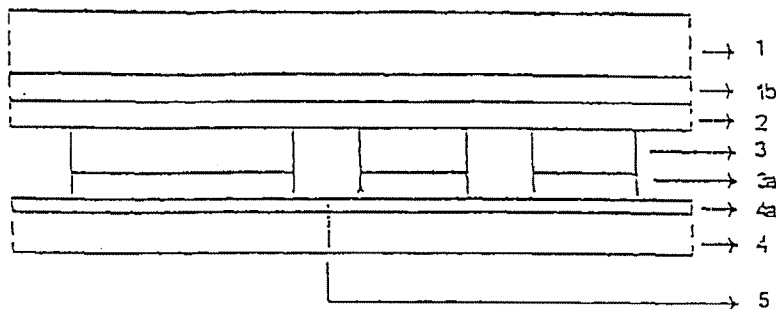
よび分離層を備えて形成されたシステムと同様に、全ての記載された活性物質および特別な塗布の特徴が適用される。

そのシステムは、下記と類似の方法で製造しても良い。

シリコン化された150g(100~200g/m²)の紙が、スクリーン印刷方法を用いて実施される印刷方法の基体として利用できる。そのシステムのデザインによって、異なる数の印刷工程および印刷ステンシルが必要である。一般に、活性物質を含むのは最初に用いられる印刷媒体であり、この印刷媒体は感圧粘着性にされている。そして最後に用いられる印刷媒体がそのシステムの大きさを形成する。それは例えばゴム状でかつ薄膜形成性である。基板に塗布された完成した印刷の像は、後に支持膜として役立つ粘着性にされたポリプロピレン薄膜で覆われていても良い。

【図1】

FIG. 1



【図2】

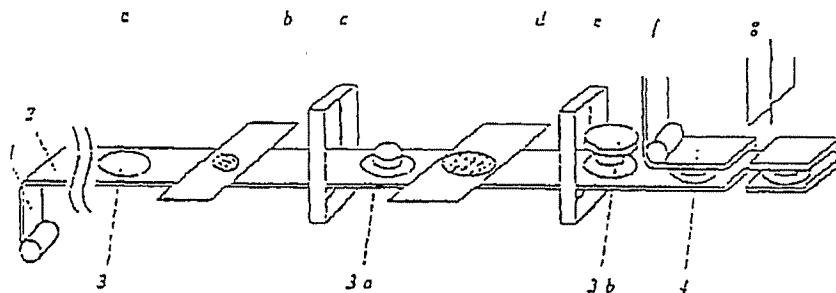
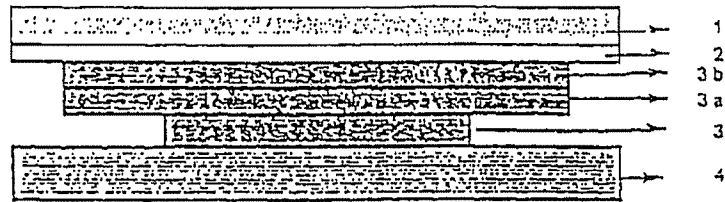


Fig. 2

【 図 3 】

FIG. 3



【 図 4 】

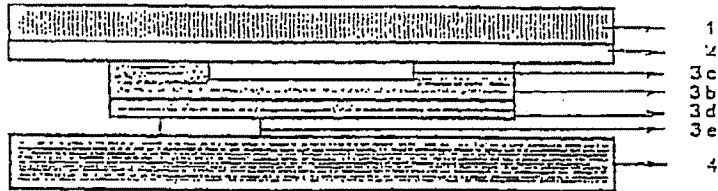


Fig. 4

【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】平成10年3月31日(1998.3.31)

【補正内容】

請求の範囲

1. 基体、特に皮膚に対して、厚みの小さい活性物質放出層を塗布するための積層システムであり、分離層(2)を備えた基体(1)、前記分離層に隣接しかつ前記活性物質を含む薄膜層(3)、および非粘着仕上げが施されかつ前記薄膜層を覆う保護層(4)を備え、前記分離層(2)が前記薄膜層(3)に対するその結合力を塗布後の軟度の変化によって解除できる材料から成る積層システム。
2. 前記分離層(2)が水溶性薄膜形成物質を含むことを特徴とする請求項1に記載の積層システム。
3. 前記分離層(2)が脂溶性薄膜形成物質を含むことを特徴とする請求項1に記載の積層システム。
4. 前記分離層(2)が水溶性かつ脂溶性の薄膜形成物質を含むことを特徴とする請求項1に記載の積層システム。
5. 前記分離層(2)が40℃以上に温度を上げることによって液化できる物質であることを特徴とする請求項1に記載の積層システム。
6. 前記分離層(2)が1～50μm、好ましくは5～20μmの層厚を有することを特徴とする請求項2から5に記載の積層システム。
7. 前記基体(1)が多孔性材料、好ましくは紙からなることを特徴とする請求項1に記載の積層システム。
8. 前記基体(1)が20～200μm、好ましくは100～150μmの層厚を有することを特徴とする請求項1または7に記載の積層システム。
9. 前記薄膜(3)が一つまたは複数の印刷方法工程によって、分離層を備えた前記基体(1)上に形成されることを特徴とする請求項1に記載の積層システム。
10. 前記活性物質含有薄膜(3)が積層体を示すことを特徴とする請求項1に記載の積層システム。

11. 個々の層が面積、層厚、および組成のパラメーターのうち少なくとも一つに関して異なり、また少なくとも一つの層が少なくとも一つの活性物質を含むことを特徴とする請求項10に記載の積層システム。

12. 前記薄膜層中の活性物質が互いに離れた領域に導入されていることを特徴とする請求項11に記載の積層システム。

13. 前記活性物質含有薄膜層(3)が前記保護層側において自己粘着性であることを特徴とする請求項1に記載の積層システム。

14. 前記薄膜層(3)が一つまたは複数の薄膜形成ポリマーを含むことを特徴とする請求項1に記載の積層システム。

15. 前記薄膜層(3)が5~50nm、好ましくは5~20μmの層厚を有することを特徴とする請求項1に記載の積層システム。

16. 前記薄膜層(3)が基体(1)上に間隔をおいた切片として分布することを特徴とする請求項1に記載の積層システム。

17. 請求項1から16のいずれかに記載の積層システムを製造する方法であって、分離層を備えた基体と前記被覆保護膜の間に前記活性物質含有薄膜層を製造するための一つ以上の印刷方法の工程を含むことを特徴とする積層システムの製造方法。

18. 最初の印刷工程がその面積に関する前記経皮治療システム(TTS)の大きさを決定することを特徴とする請求項17に記載の方法。

19. 前記システムの大きさがその後の印刷工程の一つによって決定されることを特徴とする請求項17に記載の方法。

20. 前記システムの大きさを決定する印刷工程が、可溶性または液化できる分離層が備えられた基体上において、部分的または全面的に実施されることを特徴とする請求項17に記載の方法。

21. 前記印刷のための媒体が前記薄膜層の塗布表面の形成に適していることを特徴とする請求項17に記載の方法。

22. 前記印刷媒体が皮膚と接触する自己粘着性マトリクス層の形成に適していることを特徴とする請求項17に記載の方法。

23. 印刷媒体が一つ以上の活性物質を含むことを特徴とする請求項17に記載の方法。

24. 前記塗布表面を形成するために役立つ印刷層が、マーキング、表示および／または彩色の目的で印刷されることを特徴とする請求項17に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 97/01252

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/70 A61M35/00 A61M37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | EP 0 566 816 A (MLI ACQUISITION CORPORATION II) 27 October 1993 see abstract; claims 1,2,12; figures 1,5 ----- | 1,2 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 August 1997

Date of mailing of the international search report

21.08.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alvarez Alvarez, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 97/01252

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 566816 A | - 27-10-93 | AU 2600792 A | 28-10-93 |
| | | CA 2078961 A | 22-10-93 |
| | | JP 8187295 A | 23-07-96 |
| | | KR 9512180 B | 14-10-95 |
| ----- | | | |

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L
U, MC, NL, PT, SE), AU, CA, CN, C
Z, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL
, SI, SK, US